

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑪ **DE 3443232 A1**

⑤① Int. Cl. 3:
A61 K 31/70
A 01 N 47/44
A 61 K 31/155

②① Aktenzeichen: P 34 43 232.9
②② Anmeldetag: 27. 11. 84
④③ Offenlegungstag: 5. 6. 85

DE 3443232 A1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
28.11.83 AT A 4155/83

⑦① Anmelder:
Arcana chem.-pharm. Fabrik GmbH, Spittal, AT

⑦④ Vertreter:
Berg, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Stapf, O.,
Dipl.-Ing.; Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K.,
Dipl.-Chem. Dr.jur. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000
München

⑦② Erfinder:
Stolz, Gerhard, Dr., Bad Kleinkirchheim, AT;
Fischer-Colbrrie, Herwig, Dr.; Grablowitz, Otto, Dr.,
Spittal, AT; Hurka, Wilhelm, Dr., Lieserbrücke, AT

⑤④ Verfahren zur Herstellung klarer wässriger Desinfektionsmittellösungen

Verfahren zur Herstellung klarer wässriger Desinfektionsmittellösungen, bestehend aus Gluconaten und/oder Lactaten von Chlorhexidin und quaternären Ammoniumverbindungen, bei welchem man in wässriger Lösung Chlorhexidingluconat und/oder -lactat mit einem quaternären Ammoniumsalz, dessen Anion mit Chlorhexidin ein schwer lösliches Salz bildet, vorzugsweise ein Chlorid, Jodid, Bromid, Nitrat, Nitrit, Malonat oder Succinat der Dodecyldimethyl-dichl. oenzylammoniumbase, umsetzt, wobei man das Chlorhexidingluconat und/oder -lactat in einem der gewünschten Konzentration an Chlorhexidingluconat und/oder -lactat im Endprodukt erforderlichen Überschuß einsetzt, und das ausgefallene schwer lösliche Chlorhexidinsalz abfiltriert.

DE 3443232 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung klarer wässriger Desinfektionsmittel-
lösungen, bestehend aus Gluconaten und/oder Lactaten von Chlor-
hexidin und quaternären Ammoniumverbindungen, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man in wässriger Lösung Chlorhexidingluconat und/oder
5 -lactat mit einem quaternären Ammoniumsalz, dessen Anion mit Chlor-
hexidin ein schwer lösliches Salz bildet, umsetzt, wobei man das
Chlorhexidingluconat und/oder -lactat in einem der gewünschten Kon-
zentration an Chlorhexidingluconat und/oder -lactat im Endprodukt
erforderlichen Überschuß einsetzt, und das ausgefallene schwer lösliche
10 Chlorhexidinsalz abfiltriert.
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
als quaternäres Ammoniumsalz ein Chlorid, Jodid, Bromid, Nitrat, Nitrit,
Malonat oder Succinat der Dodecyldimethyldichlorbenzylammoniumbase
einsetzt.

3443232

Anwaltsakte 33 802

27. November 1984

ARCANA chem.pharm. Fabrik Gesellschaft m.b.H.
Hösslgasse 20
A-9802 Spittal / Drau
ÖSTERREICH

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG KLARER WÄSSERIGER
DESINFEKTIONSMITTELLÖSUNGEN

Priorität:

Land:

ÖSTERREICH

Aktenzeichen:

A 4155/83

Anmeldetag:

28. NOVEMBER 1983

eg

☎ (089) 98 82 72-74
Telegramme (cable):
BERGSTAPFPATENT München

Telex: 5 24 560 BERG d
Telekopierer: (089) 98 30 49
Kalle Intotec 6350 Gr. II + III

Bankkonten: Bayer. Vereinsbank München 453 100 (BLZ 700 202 70)
Hypo-Bank München 4410 122 850 (BLZ 700 200 11) Swift Code: HYPO DE MI
Postscheck München 653 43-808 (BLZ 700 100 80)

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung eines Desinfektionsmittels, das in wässriger Lösung als Wirkstoffe Salze von Chlorhexidin und einer quaternären Ammoniumverbindung enthält. Beide Wirkstoffe liegen als Gluconat und/oder als Lactat vor. Chlorhexidin ist der internationale Freiname für 1,1'-Hexamethylen bis 5-(p-chlorphenyl)biguanid/.

Die Konzentration des Chlorhexidindilactates oder -gluconates beträgt zweckmäßig 0,1 - 15 Gew.-%, vorzugsweise 4 Gew.-%, und die des Lactats oder Gluconats der quaternären Ammoniumverbindung 1 - 20 Gew.-%, vorzugsweise 5 Gew.-%. Die Anwendungskonzentration beträgt je nach Anwendungsgebiet ein Fünfhundertstel bis 1 Zehntel der beschriebenen Lösung, vorzugsweise ein Zweihundertstel bis ein Fünzigstel der beschriebenen Lösung, d.h., man verdünnt die beschriebene Lösung mit der zehn- bis fünfhundertfachen Menge Wasser, vorzugsweise mit der 50- bis 200-fachen Menge Wasser.

Folgende Anwendungsgebiete sind denkbar: Vaginal- und Blasenspülungen, Hautdesinfektion an Mensch und Tier.

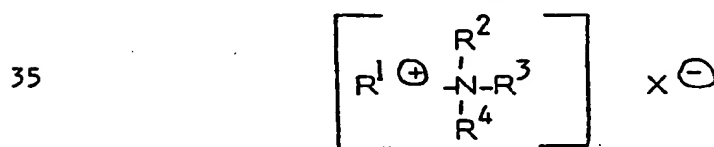
Chlorhexidindigluconat hat gute Wirksamkeit gegen gramnegative Keime, die quaternären Ammoniumverbindungen haben gute Wirksamkeit gegen grampositive Keime, besonders gegen Staphylokokken und Streptokokken. Diese beiden Wirkungen ergänzen sich bei Kombination der beiden Substanzen in vorteilhafter Weise.

Die mindestens gleich gute Wirksamkeit gegen gramnegative Keime zeigt das Chlorhexidindilactat. Diese Verbindung, wie auch das Chlorhexidindigluconat, zeichnen sich zudem noch durch besonders gute Hautverträglichkeit aus.

Chlorhexidindilactat und Chlorhexidindigluconat sind bekannte Verbindungen. Chlorhexidindigluconat ist im Handel erhältlich.

Die Gluconate oder Lactate der quaternären Ammoniumverbindungen sind im Handel nicht erhältlich.

Die quaternären Ammoniumverbindungen, die beim erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, können durch die folgende allgemeine Formel wiedergegeben werden:



wobei $R_1 - R_4$ Alkyl-, Aralkyl- oder heterozyklische Radikale, wie z.B. Pyridin durch Ringschluß von 3 Radikalen und X Halogene, Sulfate oder ähnliche Radikale darstellen. (Sterilisation-Desinfektion-Konservierung, Karl Heinz Wallhauser, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag)

- 5 Es existieren zwar bereits Desinfektionsmittel, die die beiden Wirkstoffe Chlorhexidindigluconat und ein quaternäres Ammoniumhalogenid gelöst enthalten. Diese Präparate besitzen jedoch den großen Nachteil, daß das Chlorhexidin sich mit dem Halogenid, besonders dem Chlorid der Ammoniumverbindung, vereint und einen unlöslichen Niederschlag
- 10 gibt. Daher ist die Herstellung solcher Lösungen nur mit Anwendung von zusätzlichen Lösungsvermittlern (Polyäthylenglykolen) möglich und auch dabei kann nur eine geringe Konzentration (1,5 Gew.-%) an Chlorhexidindigluconat in Lösung gebracht werden, wenn die Lösung klar bleiben soll.

- 15 Ein weiterer Nachteil liegt darin, daß der Zusatz von Lösungsvermittlern (Polyäthylenglykole) die biozide Wirksamkeit des Präparates herabsetzt.

In der AT-PS 318 152 wird bereits beschrieben, wie klare Lösungen von Chlorhexidindigluconat oder -lactat und dem Gluconat oder Lactat

20 einer quaternären Ammoniumverbindung hergestellt werden. Gemäß dem Vorschlag dieser Patentschrift wird ein quaternäres Ammoniumhalogenid mittels eines stark basischen Anionenaustauschers in die chloridfreie Form übergeführt, und die so erhaltene Base mit Gluconsäure - δ -lacton versetzt und in das Gluconat umgewandelt. Auf diese Weise erhält

25 man Lösungen mit einem Chloridgehalt von 0,1%. Nur auf diese Weise erhält man eine Lösung von genügend geringer Chloridionenkonzentration, um eine Ausfällung von Chlorhexidinhydrochlorid zu vermeiden.

In der AT-PS ist auch erwähnt, daß eine Behandlung mit Alkali und anschließende Neutralisation einer Benzalkon B-Base mit Gluconsäure

30 - δ -lacton nicht den erforderlichen geringen Chloridgehalt erbringt. Benzalkon B-Gluconat, das durch Behandlung mit Alkalien hergestellt wurde, ergab mit Chlorhexidindigluconat trübe Lösungen.

Die beschriebene Methode zur Herstellung von Benzalkon B-Gluconat über den Ionenaustauscher ist jedoch eine Methode, die technologisch

35 nicht befriedigt. Die Methode weist folgende Nachteile auf:

1. Die Benzalkon B-Halogenidlösung ist relativ zähflüssig und muß

verdünnt werden.

Der Durchsatz durch den Anionenaustauscher ist gering. Entweder wendet man lange Zeiten für die Produktion an, oder man verwendet Apparaturen mit großen Dimensionen. Beides verursacht große Kosten.

2. Durch die oberflächenaktive Wirkung erschöpft sich die Wirksamkeit des Anionenaustauschers relativ bald. Auch das verursacht hohe Kosten.

Mit der vorliegenden Erfindung ist es nun gelungen, auf einfache Weise eine klare Lösung von Chlorhexidindilactat und/oder -Digluconat mit einem Lactat oder Gluconat einer quaternären Ammoniumbase herzustellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man in wässriger Lösung Chlorhexidingluconat und/oder -lactat mit einem quaternären Ammoniumsalz, dessen Anion mit Chlorhexidin ein schwer lösliches Salz bildet, umsetzt, wobei man das Chlorhexidingluconat und/oder -lactat in einem der gewünschten Konzentration an Chlorhexidingluconat und/oder -lactat im Endprodukt erforderlichen Überschuß einsetzt und das ausgefallene schwer lösliche Chlorhexidinsalz abfiltriert.

Als quaternäre Ammoniumverbindungen werden zweckmäßigerweise Chlorid, Jodid, Bromid, Nitrat, Nitrit, Malonat oder Succinat eingesetzt.

Für das erfindungsgemäße Verfahren werden keine aufwendigen Apparaturen verwendet; es fällt in einem Arbeitsgang die fertige Lösung von Chlorhexidinsalz plus quaternärem Ammoniumsalz an. Das quaternäre Ammoniumgluconat und/oder Lactat fällt nicht gesondert an, sondern entsteht in der Lösung. Nachstehend sei dieses Verfahren unter Verwendung von Benzalkon B-Halogenid (Dodecyl-dimethyldichlorobenzylammonium-Halogenid) und Chlorhexidindigluconat kurz beschrieben:

In einer Lösung, in der Chlorhexidindigluconat und Benzalkon B-Halogenid sind, bindet das Chlorhexidin das Halogenid und fällt aus. Man kann nun im voraus berechnen, wieviel Chlorhexidindigluconat, und wieviel Benzalkon B-Halogenid eingesetzt werden müssen, damit nach Ausfällen des Chlorhexidinhydrochlorids eine Lösung entsteht, die noch

einen gewissen gewünschten Anteil an Chlorhexidingluconat und an Benzalkon-B-Gluconat enthält.

Die Berechnung wird wie folgt vorgenommen:

Gefordert sei eine Lösung mit:

- 5 A Mol Benzalkon B-Gluconat
- B Mol Chlorhexidindigluconat
- X Liter Lösung

Folgende Mengen werden eingesetzt:

- A Mol Benzalkon B-Chlorid + B Mol Chlorhexidindigluconat +
- 10 $\frac{A}{2}$ Mol Chlorhexidingluconat - 0,006 Mol mal X Chlorhexidingluconat

Wie eine solche Berechnung in der Praxis aussieht, sei nachstehend veranschaulicht:

Gewünscht seien 14 kg Lösung mit einem Gehalt von 5% Benzalkon B-Gluconat und 4% Chlorhexidindigluconat.

- 15 Als Ausgangsprodukte verwendet man eine 50%ige Lösung von Benzalkon B-Chlorid Dodecyldimethyldichlorobenzylammonium-chlorid und Chlorhexidindigluconat 20%ig.

5% von 14 kg = 700 g Benzalkon B-Gluconat

4% von 14 kg = 500 g Chlorhexidindigluconat

- 20 Damit ist die absolute Menge an Wirkstoff bekannt, die schlußendlich in der Lösung vorhanden sein soll.

700 g Benzalkon B-Gluconat entsprechen 503 g Benzalkon B-Chlorid (also 1 kg Benzalkon B-Chlorid 50%ig, das als "Preventol RB 50" der Fa. Bayer, Leverkusen im Handel erhältlich ist). Dieses Chlorid muß

- 25 in Gluconat umgewandelt werden. Für diese Umwandlung benötigt man die halbe molare Menge an Chlorhexidindigluconat, abzüglich des löslichen Anteils.

503 g Benzalkon B-Chlorid 1,2 Mol

davon $\frac{1}{2}$ = 0,6 Mol = 540 g Chlorhexidindigluconat

- 30 Zusätzlich muß beachtet werden, daß das Chlorhexidindihydrochlorid selbst eine Löslichkeit von 3,5 g/l in der Lösung besitzt. Um diese Menge muß der Chlorhexidingluconatzusatz zur Ausfällung des Chlorides verringert werden.

Wenn sich in 1 l Lösung 3,5 g Chlorhexidindihydrochlorid lösen, dann

- 35 sind das in 14 l ca. 50 g und 50 g Chlorhexidindihydrochlorid entspre-

27.11.04
7

3443232

chen 80 g Chlorhexidindigluconat, die bei der Rechnung abgezogen werden müssen.

Man setzt also ein:

$$\begin{array}{rcl}
 & 560 \text{ g Chlorhexidindigluconat} & \\
 & + 540 \text{ g Chlorhexidindigluconat} & \\
 5 & - 80 \text{ g Chlorhexidindigluconat} & \\
 & = 1.020 \text{ g Chlorhexidindigluconat} & 100 \%ig
 \end{array}$$

1.020 g Chlorhexidindigluconat 100%ig entsprechen 5,1 kg Chlorhexidingluconat 20%ig

Also:

$$\begin{array}{rcl}
 & 1 \text{ kg Benzalkon B-Chlorid } 50 \%ig & \\
 10 & + 5,1 \text{ kg Chlorhexidindigluconat } 20 \%ig & \\
 & = 6,1 \text{ kg} & \\
 & - 0,3 \text{ kg, die als Chlorhexidindihydrochlorid ausfallen} & \\
 & = 5,8 \text{ kg} & \text{Diese 5,8 kg werden auf 14 kg aufgefüllt.} \\
 & \text{Also werden 8,2 kg Wasser zugefügt.} &
 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl}
 15 & + 8,2 \text{ kg Wasser} & \\
 & = 14,0 \text{ kg Lösung} &
 \end{array}$$

Die 0,3 kg Chlorhexidindihydrochlorid errechnen sich wie folgt:

540 g Chlorhexidindigluconat werden eingesetzt für die Ausfällung des Dihydrochlorides

20 50 g Chlorhexidindihydrochlorid bleiben in Lösung. Diese 50 g Chlorhexidindihydrochlorid entsprechend 80 g Chlorhexidindigluconat und werden von den eingesetzten 540 g abgezogen. Der Rest fällt als Chlorhexidindihydrochlorid aus.

$$\begin{array}{rcl}
 & 540 \text{ g} & \\
 25 & - 80 \text{ g} & \\
 & = 420 \text{ g Chlorhexidindigluconat, das entspricht 0,3 kg Chlorhexidindihydrochlorid.} &
 \end{array}$$

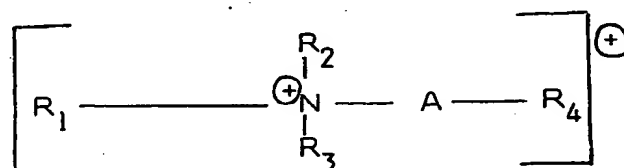
Die Dichte der Lösung ist 1,01, daher können Liter und kg gleichgesetzt werden.

30 Nach Ausfällen des Chlorhexidinhalogenids filtriert man den Niederschlag ab. Die Lösung, die man als Filtrat erhält, enthält Chlorhexidindigluconat und Benzalkon B-Gluconat. Entsprechend der Löslichkeit des Chlorhexidinhalogenidsalzes befindet sich ein Rest von Halogenid ebenfalls noch in der Lösung. Dieser Rest spielt jedoch keine Rolle
35 mehr, weil das Löslichkeitsprodukt unterschritten ist und daher kein Ausfallen stattfindet.

Das abfiltrierte Chlorhexidindihydrochlorid wird durch Zufügen von Natronlauge in einem aprotischen, polaren Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxyd, in die Base übergeführt. Diese Base ist in wässrigem Dimethylsulfoxyd unlöslich und fällt aus, und man isoliert sie, trocknet sie und führt sie mit Gluconsäure - δ -lacton wieder in Chlorhexidindigluconat oder mit Milchsäure in Chlorhexidindilactat im Recyclingverfahren über.

Die beschriebene Methode hat den Vorteil, daß sie mit einfachen und gängigen Produktionskesseln und Produktionsgeräten durchgeführt werden kann. Die Methode ist schnell und bringt daher keine Kapazitätsschwierigkeiten. Das anfallende Nebenprodukt wird wieder in den Prozeß zurückgeführt. Daher ist die Methode kostensparend und umweltfreundlich.

Bevorzugte quaternäre Ammoniumgluconate bzw. -lactate entsprechen den nachstehenden allgemeinen Formeln:



Gluconat \ominus oder
Lactat \ominus

R_1 = n-Alkyl C8 - C18

R_2 = Methyl, Ethyl,

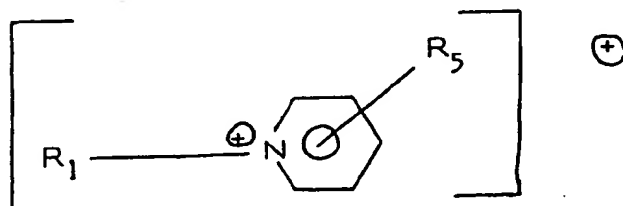
R_3 = Methyl, Ethyl,

A = $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$

R_4 = 1. Aryl oder Aryl substituiert mit Alkyl C1 - C3, mit Halogenen oder mit Hydroxyl

2. n-Alkyl C1-C18

3. Methyl, Ethyl



Gluconat \ominus oder
Lactat \ominus

R_1 = n-Alkyl C8 - C18,

R_5 = Methyl, Ethyl

Als konkrete Beispiele für Ammoniumverbindungen seien folgende Verbindungen genannt:

- Alkyldimethyldichlorbenzylammoniumlactat
Alkyldimethylbenzylammoniumlactat
Alkyldimethylethylbenzylammoniumlactat
Alkyltrimethylammoniumlactat
- 5 Alkyldimethyldichlorbenzylammoniumgluconat
Alkyldimethylbenzylammoniumgluconat
Alkyldimethylethylbenzylammoniumgluconat
- wobei die Alkylreste 10 - 18, vorwiegend 12 - 14 Kohlenstoffe enthalten können.
- 10 Didecyldimethylammoniumlactat oder -gluconat
Cetylpyridiniumlactat oder -gluconat
- Das erfindungsgemäße Verfahren soll anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert werden.
- Beispiel 1 : Herstellung einer Lösung mit 5% Benzalkon B-Gluconat und 4 % Chlorhexidindigluconat. (Menge: 14 kg)
- 15 1 kg Benzalkon B-Chlorid 50%ig (Preventol RB 50)
5,1 kg Chlorhexidindigluconat 20 %ig
8,2 kg destilliertes Wasser
- werden gemischt und 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt.
- 20 Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt. Die erhaltene klare Lösung (14 kg) von Benzalkon B-Gluconat und Chlorhexidindigluconat weist folgende Zusammensetzung auf:
- 5 % Benzalkon B-Gluconat
4 % Chlorhexidindigluconat
- 25 Der Rückstand an Chlorhexidindihydrochlorid beträgt 0,3 kg.
- Umwandlung des Chlorhexidindihydrochlorids in Chlorhexidindigluconat:
5 g Chlorhexidindihydrochlorid werden in 30 ml Dimethylsulfoxyd unter leichtem Erwärmen gelöst. Die Lösung wird mit 5 ml 40%iger Kalilauge versetzt und mit 250 ml Wasser verdünnt. Man läßt über
- 30 Nacht stehen. Der Niederschlag wird abgetrennt. Zur Reinigung kann man umfällen. Man löst hierzu den Niederschlag in 10 ml 80%iger Essigsäure und fällt nochmals mit 50 ml 4%iger Kalilauge, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Wasser nach.
- Die rohe Chlorhexidinbase kann auch aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Äthanol, umkristallisiert werden.
- 35

Die so isolierte Chlorhexidinbase (4,3 g nach Trocknung) wird in wässriger Suspension mit der stöchiometrischen Menge Gluconsäure δ -lacton versetzt, geht in Lösung und kann wieder eingesetzt werden.

- 5 **Beispiel 2** : Herstellung einer Lösung mit 5% Benzalkon B-Lactat und 4% Chlorhexidindilactat. (Menge: 20 kg)
- 1,77 kg Benzalkon B-Chlorid 50%ig (Preventol RB 50)
- 7,7 kg Chlorhexidindilactat 20%ig
- 11 kg destilliertes Wasser
- 10 werden gemischt und 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt. Die erhaltene klare Lösung (20 kg) von Benzalkon B-Lactat und Chlorhexidindilactat weist folgende Zusammensetzung auf:

- 5 % Benzalkon B-Lactat
- 15 4 % Chlorhexidindilactat
- Der Rückstand an Chlorhexidindihydrochlorid beträgt 0,55 kg.
- Beispiel 3** : Herstellung einer Lösung von 5% Didecyldimethylammonium-Gluconat und 4% Chlor-Hexidingluconat
- Didecyldimethylammoniumchlorid 50%ig = "Bardac" (MG 357,5)
- 20 Didecyldimethylammoniumgluconat = Bardac-Gluconat (MG 518)
- Ansatz: 1,36 kg Bardac 50%ig (Dodecyldimethylammoniumchlorid)
- 7,77 kg Chlor-Hexidindigluconat 20%ig in Wasser
- 11,4 kg dest. Wasser

- Diese Mischung rührt man 48 Stunden und arbeitet wie in Beispiel 1
- 25 auf. Man erhält 20 kg einer Lösung mit 5% Didecyldimethylgluconat und 4% Chlor-Hexidindigluconat. Dabei fällt als Rückstand 0,5 kg Chlor-Hexidindichlorid an.

- Beispiel 4** : Herstellung einer Lösung von 2% Trimethyltetradecylammoniumlactat und 1,5% Chlor-Hexidindilactat
- 30 Trimethyltetradecylammoniumbromid (MG 336) = "Cetrimid"
- Trimethyltetradecylammoniumlactat (MG 345) = "Cetrimitlactat"
- Ansatz: 19,5 g Cetrimid
- 30,8 g Chlor-Hexidindilactat
- 970 g dest. Wasser

- 35 Man rührt die Mischung 48 Stunden und arbeitet wie in Beispiel 1 auf. Man erhält 1 kg einer Lösung mit 2% Trimethyltetradecylammo-

27.11.84

- 11 -

3443232

niumlactat und 1,5% Chlor-Hexidindigluconat. Als festen Rückstand erhält man 19 g Chlor-Hexidindibromid.

- Chlorhexidindilactat 20%ig kann in einfacher Weise durch Auflösen der nach Beispiel 1 zurückgewonnenen Chlorhexidinbase und der doppel-
- 5 ten molaren Menge Milchsäure und der entsprechenden Menge Wasser hergestellt werden.